

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina | 2014/2015

**ENQUADRAMENTO HISTÓRICO DO RIM COMO  
CAUSA, MEIO DE MONITORIZAÇÃO, CONSEQUÊNCIA  
E ALVO TERAPÊUTICO NA DIABETES MELLITUS**

Nuno Miguel Preto Gomes

**Orientador: Dr. Jorge Manuel Soares**

Assistente Hospitalar Graduado de Endocrinologia

Porto, Junho 2015

Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AC – Antes de Cristo

DC – Depois de Cristo

SGLT – Co-transportador sódio-glicose

DM – Diabetes mellitus

HbA1c – Hemoglobina glicada

TFG – Taxa de filtração glomerular

SRA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

DRT – Doença renal terminal

GLUT – Transportador de glicose

GRF – Glicosúria renal familiar

EUA – Estados Unidos da América

MGG – Malabsorção glicose-galactose

EUG – Excreção urinária de glicose

EMA – *European Medicines Agency*

FDA – *US Food and Drug Administration*

Kg – Quilograma

PA – Pressão arterial

AVC – Acidente vascular cerebral

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

## RESUMO

Durante a história da diabetes mellitus e à medida que o conhecimento evoluía, o rim foi visto sob diferentes perspetivas. Inicialmente tido como principal causa da diabetes mellitus, o rim serviu posteriormente para monitorizar essa doença e, atualmente, é uma das suas graves consequências. Nos últimos anos, o rim também começou a ser visto como alvo terapêutico, tendo já sido aprovados fármacos antidiabéticos com ação direta nos túbulos renais. Assim, torna-se claro que o rim assumiu um papel eminentemente variável ao longo dos 3500 anos de história da diabetes mellitus.

Começou por se pensar que os rins seriam a **causa** da diabetes mellitus. As primeiras referências surgiram em 1550 AC e Galeno, no 1º século DC, considerou-a uma doença específica dos rins. Ao longo da história, vários investigadores provaram que a doença se associava à hiperglicemia mas foi a transição entre os séculos XIX e XX que marcou a alteração do paradigma no estudo da diabetes mellitus, estabelecendo-a claramente como uma doença endócrina. Já no século XX, o rim foi usado como **meio de monitorização** da doença, através da utilização da deteção da glicosúria para avaliar o controlo glicémico e, em certos casos, da cetonúria na avaliação da gravidade dos quadros hiperglicémicos.

Atualmente, a nefropatia é unanimemente reconhecida como uma **consequência** da diabetes mellitus. A nefropatia diabética foi primeiramente descrita em 1936 e, a par da hipertensão arterial, constitui atualmente a principal causa de doença renal crónica, sendo essencial perceber que mecanismos levam a essa doença. Nos últimos anos, os rins perfilaram-se como possível **alvo terapêutico** na diabetes mellitus, pois a maioria da reabsorção da glicose ocorre através do co-transportador sódio-glicose tipo 2 no túbulo renal proximal [SGLT-2]. A inibição deste transportador providencia um mecanismo único para reduzir os níveis séricos de glicose e tem vantagens adicionais como a perda de peso e a redução da pressão arterial.

## PALAVRAS-CHAVE

Diabetes mellitus; Rim; História; Poliúria; Glicosúria; Nefropatia diabética; Inibidores do SGLT2.

## ABSTRACT

During the history of diabetes mellitus and as knowledge evolved, the kidney was viewed under different perspectives. Initially seen as the main cause of diabetes mellitus, kidney later served to monitor this disease and currently is one of its serious consequences. In recent years, the kidney also began to be seen as a therapeutic target, having already been approved antidiabetic drugs with direct action in the renal tubules. Thus, it becomes clear that the kidney has taken on a highly variable role over the 3500 years of history of diabetes mellitus.

Initially it was thought that the kidneys were the **cause** of diabetes mellitus. The first references appeared in 1550 BC and Galen in the 1st century AD, considered it a specific disease of the kidneys. Throughout history, many researchers have proved that the disease was associated with hyperglycemia but it was the transition between the nineteenth and twentieth centuries that marked the change of paradigm in diabetes study, establishing it clearly as an endocrine disease. In the twentieth century, the kidney was used as a **way of monitoring** the disease through the use of glycosuria detection to assess glycemic control and, in certain cases, the ketonuria to assess the severity of hyperglycemic conditions.

Currently, nephropathy is universally recognized as a **consequence** of diabetes mellitus. Diabetic nephropathy was first described in 1936 and, together with arterial hypertension, is currently the leading cause of chronic kidney disease and is essential to understand what mechanisms lead to this disease. In recent years, the kidneys profiled as a possible **therapeutic target** in diabetes mellitus, because the majority of glucose reuptake occurs by sodium-glucose co-transporter type 2 in the proximal tubule of the kidney [SGLT-2]. The inhibition of this transporter provides a unique mechanism to reduce serum glucose and have additional advantages such as weight loss and reduced blood pressure.

## KEYWORDS

Diabetes mellitus; Kidney; History; Polyuria; Glycosuria; Diabetic nephropathy; SGLT2 inhibitors.

## ÍNDICE

1. Rim como <b>CAUSA</b> da diabetes mellitus .....	2
1.1 A diabetes mellitus como doença renal .....	2
1.2 Dúvidas sobre a etiologia da diabetes mellitus .....	3
1.3 A diabetes mellitus como uma doença pancreática .....	4
2. Rim como <b>MEIO DE MONITORIZAÇÃO</b> da diabetes mellitus .....	5
3. Rim como <b>CONSEQUÊNCIA</b> da diabetes mellitus .....	6
3.1 Introdução .....	6
3.1.1 Contextualização histórica .....	7
3.2 Avaliação e classificação da nefropatia diabética .....	8
3.2.1 Fatores de risco .....	8
3.2.2 Características clínicas .....	8
3.3 Diagnóstico da nefropatia diabética .....	9
3.4 Prevenção da nefropatia diabética .....	9
3.5 Tratamento da nefropatia diabética .....	10
4. Rim como <b>ALVO TERAPÊUTICO</b> da diabetes mellitus .....	11
4.1 Papel dos rins na homeostasia da glicose .....	11
4.2 Glicosuria renal familiar .....	13
4.3 Inibidores não-seletivos dos transportadores renais de glicose .....	14
4.4 Inibidores seletivos do SGLT2 .....	15
4.4.1 Características gerais dos inibidores do SGLT2 .....	15
4.4.2 Aprovação dos inibidores do SGLT2 .....	16
4.4.3 Eficácia clínica .....	16
4.4.4 Segurança clínica .....	18
4.5 Presente e futuro dos inibidores do SGLT2 .....	19
5. Conclusão .....	20
6. Referências bibliográficas .....	22
7. Agradecimentos.....	26

Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

*"Few can foresee whither their road will lead them, till they come to its end."*

J.R.R. Tolkien

## 1. Rim como **CAUSA** da diabetes mellitus

### 1.1 A diabetes mellitus como doença renal

Na antiguidade, os sintomas anormais eram a única evidência de várias doenças, tendo a poliúria atraído desde cedo a atenção dos médicos. Sabe-se atualmente que a poliúria é um sintoma com etiologia variada, sendo impossível discriminar claramente a que é que os textos da antiguidade se referiam ou a que eram dirigidos os tratamentos.(Eknoyan and Nagy 2005) A poliúria foi descrita pela primeira vez no papiro egípcio de Ebers, datado de 1550 AC, e em textos indianos datados do século 5 AC. Os textos referiam-se a casos de urina excessiva descrita como mel, juntamente com sede e emagrecimento. A doença era reconhecida por afetar pessoas ricas que consumiam grandes quantidades de arroz, cereais e doces.(Holt, Cockram et al. 2010)

Atribui-se a Demetrius da Apameia [séc. I e II AC] a introdução do termo “diabetes”, da palavra grega “sifão”, cujo significado era “passar ou atravessar por” [um sifão era um tubo recurvado que servia para transvasar líquidos]. Esta denominação refletia a noção prevalente de que o volume urinário aumentado dos doentes se devia à passagem dos líquidos ingeridos inalterados através do corpo, como através dum tubo. Foi sob o termo “diabetes” que Areteus da Capadocia [séc. II DC] redigiu a primeira descrição clínica da diabetes: “doença que derrete as carnes e os membros em urina... a vida é curta e dolorosa, a sede é indescritível... os rins e a bexiga nunca param de produzir água”.(von Engelhardt 1989, Eknoyan and Nagy 2005)

Ao contrário de Areteus, que considerava a diabetes uma doença da bexiga e dos rins, o seu contemporâneo Galeno [129-200 DC] considerava-a uma doença unicamente renal, atribuindo-lhe outras denominações, como “diarreia dos rins” ou “*dipsakos*” [sede violenta]. Após demonstrar que os rins eram a fonte da urina, Galeno descreveu: “os rins atraem a substância aquosa do sangue, mas a bexiga urinária não atrai nada... a culpa da incapacidade de reter a urina deve-se unicamente a uma fraqueza dos rins”. Nos 1500 anos seguintes, as ideias de Galeno dominaram o conceito prevalente da diabetes como sendo uma doença renal. Avicenna [980-1037], por seu turno, descreveu algumas complicações da doença, como a gangrena, e descortinou a sua tendência hereditária [“passa com a semente”]. Com o decorrer do tempo, o aumento das referências textuais à diabetes traduzia a sua prevalência crescente. De facto, foi por esta altura que surgiu o primeiro tratado dedicado à diabetes, escrito por Abdel Latif el Baghdadi [1162-1231] em 1225.(Sanders 2002, Eknoyan and Nagy 2005)

## 1.2 Dúvidas sobre a etiologia da diabetes mellitus

A primeira mudança paradigmática na evolução concetual da diabetes surgiu com os estudos de Paracelsus [1493-1541], que pela primeira vez descreveu uma doença sistémica que “irritava os rins” e provocava urina excessiva. Ao evaporar a urina de um diabético, Paracelsus notou um resíduo excessivo, a que chamou “sais”, e considerou que a diabetes era devida à deposição de sal nos rins.(von Engelhardt 1989)

Pode-se afirmar que a história moderna da diabetes mellitus começou com o trabalho de Thomas Willis [1621-1675] em 1674, no qual concluiu que a urina dos diabéticos era impregnada de açúcar e mel, tendo direcionado o foco para o conteúdo açucarado da urina. A DM começou, assim, a ser vista como uma doença primariamente do sangue.(Sanders 2002) As observações de Willis tiveram grande importância, apesar de não serem inéditas, pois a doçura da urina já havia sido descrita em textos indianos e a prova da urina fazia parte do exame regular dos doentes. Neste contexto, as descrições feitas por Morgagni [1635-1683] também foram relevantes: “o que se bebe é eliminado na passagem pelos rins, preservando a mesma cor, consistência, sabor e cheiro de quando é ingerida”.(Eknoyan and Nagy 2005, Hamid ALI 2006)

Os estudos acerca do metabolismo da glicose foram essenciais para descobrir a verdadeira causa da diabetes mellitus. A primeira descrição de hiperglicemia atribuiu-se a Matthew Dobson [1732-1784], que demonstrou que a doçura da urina era causada por açúcar, tendo verificado que a aparência da urina é precedida e acompanhada pela doçura similar do sangue.(Holt, Cockram et al. 2010) Por esta altura, a DM era vista como uma doença nutricional, na qual o açúcar se acumulava no sangue e era excretado pela urina. O cirurgião britânico John Rollo [falecido em 1809] foi o primeiro a aplicar o adjetivo “mellitus”, da palavra latina que significava “mel”.(Sanders 2002, Lakhtakia 2013)

O açúcar no sangue e urina foi identificado como sendo glicose em 1815, pelo químico Michel Chevreul [1786-1889]. Os esforços para quantificar a glicose urinária continuaram e, na segunda metade do séc. XIX, a doença podia ser diagnosticada pelo exame da urina. Apesar de ser considerada uma doença da composição do sangue, a diabetes mellitus continuava a ser atribuída à capacidade de retenção diminuída dos rins. Até 1855, o foco de pesquisa foi a absorção aumentada de glicose no trato gastrointestinal. Nesse ano, Claude Bernard [1813-1878] clarificou o



## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

metabolismo da glicose, ao demonstrar as propriedades glicogénicas do fígado e estabelecer que a primeira fonte de glicose era endógena. Foi esta observação que, nos 50 anos seguintes, evoluiu para a disciplina de Endocrinologia e “abriu caminho” para a descoberta do papel do pâncreas como a fonte de insulina.(Farmer 1952, Eknoyan and Nagy 2005, Hamid ALI 2006)

### 1.3 A diabetes mellitus como uma doença pancreática

Desde que foi descoberto, o pâncreas foi considerado um órgão meramente de suporte. De facto, apenas após serem identificados os seus ductos é que o seu papel no processo digestivo começou a ser reconhecido. Em 1683, Johann Conrad Brunner [1653-1727] removeu o pâncreas de cães e estes sobreviveram, tendo-se considerado que este órgão não era vital, sendo a sua função principal digerir a matéria gorda. Quase dois séculos volvidos, em 1832, Richard Bright [1789-1858] reportou uma série de oito casos de esteatorreia e admitiu uma ligação possível entre o pâncreas e a diabetes, mas refutou-a porque “há um grande número de doentes diabéticos que não apresentam esteatorreia, e vice-versa”.(Eknoyan and Nagy 2005)

Thomas Cawley, em 1788, foi o primeiro médico a sugerir que a diabetes poderia resultar de um dano no pâncreas, como a formação de um cálculo pancreático. O papel específico do pâncreas, por seu turno, foi reconhecido por Paul Langerhans [1849-1888], que descreveu em 1869 as características morfológicas únicas dos ilhéus pancreáticos. Estas observações iniciais foram confirmadas em 1889, por Oscar Minkowski [1858-1931] e Joseph von Mering [1849-1908]. Estes investigadores estudaram cães pancreatectomizados que desenvolveram diabetes, havendo reversão da doença após implante subcutâneo de fragmentos pancreáticos. Por fim, em 1910, Edward Sharpey-Schafer postulou que os ilhéus pancreáticos produziam uma hormona reguladora da glicose, que nomeou insulina, da palavra latina *insula*.

A insulina foi finalmente isolada em 1922 por Frederick Banting [1891-1941] e o seu aluno Charles Best [1892-1978], com o apoio do professor J.J.R. Macleod e do bioquímico James B. Collip. Estes investigadores purificaram a hormona a partir de pâncreas bovinos e foram os primeiros a tratar doentes diabéticos com insulina. O Prémio Nobel da Fisiologia e Medicina de 1923 foi atribuído a Banting e Macleod, tendo estes partilhado o prémio com os seus colegas. A natureza endócrina da diabetes mellitus estava, assim, claramente estabelecida.(von Engelhardt 1989, Holt, Cockram et al. 2010, Das and Shah 2011, Polonsky 2012)

## 2. Rim como **MEIO DE MONITORIZAÇÃO** da diabetes mellitus

O conhecimento progressivo da fisiopatologia da diabetes mellitus e a necessidade da monitorização do seu tratamento levou ao desenvolvimento de técnicas não cruentas e de simples execução que permitissem uma vigilância em ambulatório. Sabendo-se que a doença cursava com a perda de glicose pela urina e que haveria uma relação entre a sua concentração e o controlo metabólico, desenvolveram-se vários métodos de deteção da glicosúria para a monitorização da doença, que foram aplicados rotineiramente na segunda metade do século XX. Para além disso, a glicosúria foi usada como único método para monitorizar a diabetes mellitus nos séculos XIX e início do século XX. A primeira descrição de um método qualitativo remonta a 1841, e desde aí, vários métodos diferentes foram descritos para determinar a concentração de glicose urinária.(Clarke and Foster 2012)

Num artigo publicado em 1981, é perceptível que a glicosúria era o método privilegiado de monitorização da diabetes mellitus. Apesar da noção de que o controlo ideal da DM seria através da medição da glicemia, tal controlo raramente era obtido pelos métodos existentes na altura. Um teste urinário negativo, embora providenciasse uma ideia do padrão de glicose sérica no dia-a-dia, não significava que a glicemia fosse normal naquele momento, e a interpretação dos resultados era dificultada pela incerteza do limiar renal de reabsorção de glicose num diabético. O teste de glicose urinário era especialmente útil quando identificava a presença de corpos cetónicos na urina que, na presença de glicosúria, traduziam sinais de maior gravidade da hiperglicemia, refletindo grave carência insulínica. Contudo, a natureza retrospectiva dos testes de urina tornaram-no um conceito complexo para a maioria dos indivíduos, devido à dificuldade da interpretação do valor obtido e conciliação com a glicemia em “tempo real”.(Johnson 1884, Baum 1981)

Um artigo publicado em 1983 comparou os dois métodos de monitorização da diabetes mellitus, tendo concluído que eram igualmente eficazes num período de 5 meses. Porém, a medição da glicose sérica no domicílio foi claramente o método preferido pelos doentes, nomeadamente por permitir o controlo da glicemia noturna.(Miller, Stratton et al. 1983)

A substituição da urina pelo sangue na monitorização da diabetes mellitus não foi tão rápida quanto se possa pensar. Num artigo publicado em 1997, a glicosúria ainda era referida como um método útil de monitorização, especialmente em doentes idosos cujo tratamento não visava uma normoglicemia estrita. Além disso, ainda se

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

questionava se a monitorização glicémica melhorava o controlo da diabetes mellitus ou se esse método era efetivamente melhor que a análise de urina.(Gallichan 1997)

À medida que o tempo avançou, foi sendo cada vez mais óbvio que o controlo glicémico era uma parte essencial do objetivo do tratamento dos doentes diabéticos e a determinação urinária de glicose caiu em desuso como meio de monitorização da doença. É essencial ter sempre presente que a análise da glicosúria dá-nos uma informação retrospectiva e não deteta a hipoglicemia, uma complicação particularmente frequente, sobretudo nos doentes insulino-tratados.(Crossland 1997)

Atualmente, a determinação urinária dos corpos cetónicos é ainda um teste útil e rotineiramente usado para rastrear a cetoacidose diabética, uma complicação grave da diabetes mellitus. Porém, esse teste apresenta algumas desvantagens, a saber: a análise é semi-quantitativa e a sua interpretação não é desprovida de alguma subjetividade; há um hiato temporal entre as alterações metabólicas séricas e urinárias; e doentes gravemente desidratados não conseguem fornecer uma amostra urinária. Para além disso, o teste pode traduzir uma falsa ideia de agravamento da doença devido à conversão do  $\beta$ -hidroxibutirato em acetoacetato [que é detetado na urina, ao contrário do primeiro] que ocorre durante o tratamento desta condição. Assim, cada vez mais, esse teste tem tendência a passar para segundo plano na monitorização dessa complicação, em detrimento da determinação capilar ou sanguínea dos corpos cetónicos.(Misra and Oliver 2015, Gosmanov and Kitabchi 2000)

### 3. Rim como **CONSEQUÊNCIA** da diabetes mellitus

#### 3.1 Introdução

A nefropatia diabética é atualmente uma das complicações crónicas mais comuns da diabetes mellitus. Caracteriza-se por ser uma doença progressiva causada pela lesão vascular e celular do glomérulo renal.(BAKRIS 2008). A deteção precoce, prevenção e tratamento da nefropatia diabética têm melhorado ao longo dos últimos anos. Porém, esta doença ainda constitui uma causa *major* de mortalidade e morbidade. De facto, em 2011 a diabetes mellitus e a hipertensão arterial figuraram como causa primária em 7 de 10 novos casos de doença renal em estágio terminal nos EUA.(HOLT 2010)(NCKD 2014)

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

A nefropatia diabética instala-se em 30 a 40% dos diabéticos tipo 1, ocorrendo 20 a 25 anos após o aparecimento da doença. Nos diabéticos tipo 2, admite-se que até 25% dos doentes desenvolvam a doença após um número variável de anos. O rastreio da nefropatia diabética faz-se através da deteção de proteínas na urina [microalbuminúria], que permite o diagnóstico precoce desta doença, cuja história natural se pode atualmente modificar. Quando tal não é possível, procede-se à terapêutica de substituição renal [diálise ou transplante renal], que permite uma redução da mortalidade destes doentes e uma melhoria da qualidade de vida, sobretudo entre os doentes transplantados.(Strippoli, Di Paolo et al. 2003)(Gardete Correia, Boavida et al. 2013)

### 3.1.1 Contextualização histórica

Até ao aparecimento da insulina, só os diabéticos tipo 2 desenvolviam complicações relacionadas com a diabetes mellitus, uma vez que os diabéticos tipo 1 não sobreviviam tempo suficiente. No início do século XIX, descobriu-se que a urina dos doentes diabéticos continha quantidades anormais de materiais coaguláveis, provavelmente proteínas.(GOLDSTEIN 2008)

Em 1839, Rayer, um médico francês, descreveu a hipertrofia renal característica da doença, que foi apenas redescoberta na década de 70. Médicos alemães, por seu turno, identificaram o envolvimento renal na DM: a glicosúria desaparecia devido a uma diminuição grave da função renal e os doentes apresentavam frequentemente proteinúria maciça e edema.(GOLDSTEIN 2008)

Os anatomico-patologistas da época também estavam familiarizados com o típico “rim diabético”, identificando frequentemente lesões de *Arman Epstein* devido à falta de tratamento; no entanto, a compreensão da doença mudou com as observações, em 1936, de Kimmelstiel e Wilson. Estes investigadores identificaram lesões glomerulares em oito doentes, todos diabéticos tipo 2 com envolvimento renal e hipertensão. Kimmelstiel e Wilson compreenderam claramente que a doença renal se devia à diabetes; no entanto, durante muitos anos, este tipo de complicações ainda era considerado raro na DM tipo 2 e a evolução clínica não era considerada maligna [diabetes benigna].(GOLDSTEIN 2008)

Desde essa época, o conhecimento sobre a nefropatia diabética evoluiu notavelmente. Segundo o Relatório Anual de 2014 do Observatório Nacional da Diabetes, entre as pessoas portadoras de insuficiência renal crónica em hemodiálise e em diálise peritoneal, cerca de 28% e 19%, respetivamente, têm diabetes mellitus. A

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

percentagem de diabetes nos novos casos anuais de insuficiência renal crónica é ainda maior que a percentagem global de casos registada até ao momento, sendo por isso expectável um aumento da prevalência desta complicação nos próximos anos.

### 3.2 Avaliação e classificação da nefropatia diabética

#### 3.2.1 Fatores de risco

Mesmo quando existe hiperglicemia sustentada por longos períodos de tempo, a nefropatia diabética apenas se desenvolve em cerca de 40% dos doentes, sendo perceptível que alguns doentes têm uma suscetibilidade aumentada ao seu surgimento. Os principais fatores de risco são a hipertensão arterial, a hiperglicemia, o género [masculino > feminino], fatores genéticos, hiperlipidemia, consumo proteico elevado na dieta e tabagismo. (Foggensteiner, Mulroy et al. 2001, BAKRIS 2008)

A hipertensão arterial é muito mais comum entre os diabéticos do que na população geral e foi identificada como um fator de risco *major* para complicações micro e macro vasculares, nomeadamente na mortalidade cardiovascular total. Por outro lado, estudos observacionais correlacionaram a concentração de hemoglobina glicada [HbA1c] com o desenvolvimento e progressão de microalbuminúria e nefropatia estabelecida. (Foggensteiner, Mulroy et al. 2001, BAKRIS 2008)

#### 3.2.2 Características clínicas

O curso clínico da nefropatia diabética correlaciona-se com as características patológicas típicas das diferentes fases. Comparativamente com os diabéticos tipo 1, os diabéticos tipo 2 tendem a ser mais idosos e com maior frequência hipertensos, pelo que têm maior probabilidade de ter doença hipertensiva e renovascular concomitante. Atualmente, as diferentes fases de progressão da nefropatia diabética são classificadas do seguinte modo (Foggensteiner, Mulroy et al. 2001, Strippoli, Di Paolo et al. 2003):

- A **primeira fase**, caracterizada por hipertrofia renal, hipertensão intrarenal e TFG aumentada, pode estar presente ao diagnóstico. Esta fase não se associa a anormalidades séricas ou urinárias e tem uma duração habitual de cerca de uma década, com microalbuminúria e proteinúria ausentes.
- A **segunda fase**, ou nefropatia diabética incipiente, caracteriza-se pelo aparecimento de microalbuminúria persistente, cerca de 7 a 13 anos após o diagnóstico. Esta fase também se caracteriza pelas alterações histológicas:

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

espessamento da membrana basal glomerular e expansão mesangial de volume.

- A **terceira fase**, ou estado de nefropatia estabelecida, apresenta-se com evidência clínica de hipertensão, insuficiência renal e proteinúria crescentes. Nesta fase, a taxa de excreção da albumina é superior a 300 mg/dia e a diminuição da TFG é progressiva [cerca de 1-24 mL/min por ano].
- Finalmente, o doente entra na fase de **doença renal terminal**, que ocorre usualmente 7 a 10 anos após o aparecimento da proteinúria persistente. A taxa de progressão de microalbuminúria para nefropatia estabelecida é fortemente influenciada pelo controlo da pressão arterial e da própria diabetes mellitus.(Foggensteiner, Mulroy et al. 2001, Strippoli, Di Paolo et al. 2003)

### 3.3 Diagnóstico da nefropatia diabética

O quadro clínico dos doentes com nefropatia diabética difere consoante o tipo de diabetes mellitus: os doentes com DM tipo 1 raramente desenvolvem sinais de nefropatia antes dos cinco anos de evolução da DM; os doentes com DM tipo 2, pelo contrário, podem apresentar doença renal antes do diagnóstico da DM, não só pela doença em si mas também pela associação mais comum à hipertensão arterial. Alguns doentes necessitam de investigação diagnóstica mais aprofundada, nomeadamente diabéticos tipo 1 que desenvolvem proteinúria sem passar pela fase de microalbuminúria, doentes sem retinopatia ou doentes com sinais de nefrite.(HOLT 2010)

A biópsia renal geralmente não está indicada na abordagem dos doentes diabéticos. Apesar de ser requerida para diagnosticar definitivamente a glomerulopatia diabética, na maioria dos casos, o rastreio cuidadoso dos diabéticos pode identificar os doentes com nefropatia diabética sem necessidade de uma biópsia renal. Há várias lesões histológicas que podem surgir a nível glomerular, nomeadamente o espessamento da membrana basal glomerular e a glomeruloesclerose com aparência nodular [nódulos de Kimmelstiel-Wilson].(BAKRIS 2008)

### 3.4 Prevenção da nefropatia diabética

A **prevenção primária** da nefropatia diabética visa o controlo dos principais fatores de risco. Está demonstrado que tanto o controlo metabólico precoce da glicemia como o controlo tensional são essenciais na prevenção das complicações da diabetes mellitus. O padrão de terapêutica anti-hipertensora continua a ser a utilização

Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

de fármacos que bloqueiem o sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRA]. Deve-se também promover a educação nutricional com redução da ingestão proteica e salina. A **prevenção secundária** é igualmente essencial. O controlo da pressão arterial é a abordagem primordial, juntamente com o estrito controlo glicémico. Uma vez que a alteração da estrutura do nefrónio ocorre precocemente nesta doença, é possível efetuar o rastreio e o diagnóstico precoce da nefropatia diabética incipiente pela determinação da albuminúria e da TFG, devendo estas ser avaliadas anualmente.(DGS 2013)(KDOQI 2007, BAKRIS 2008)

A **prevenção terciária** intervém no estágio da nefropatia diabética estabelecida. A evolução progressiva para o estágio de doença renal terminal da doença renal crónica ocorre, em média, ao fim de 8 a 10 anos após o início da nefropatia diabética estabelecida. A partir do estágio 2 da doença renal crónica, há aumento do risco de complicações cardiovasculares, pelo que a prevenção dessas complicações é essencial.(KDOQI 2007, BAKRIS 2008)

### 3.5 Tratamento da nefropatia diabética

Uma intervenção terapêutica rigorosa, particularmente o controlo da pressão arterial, pode alterar o prognóstico sombrio da nefropatia diabética. Estima-se que a abordagem multifatorial desta doença possa duplicar o tempo desde o aparecimento inaugural da proteinúria até à necessidade do tratamento renal de substituição.(Richard I. G. Holt 2010)(Ayodele, Alebiosu et al. 2004)

Na diabetes mellitus, são necessários períodos muito prolongados de bom **controlo glicémico** para reverter as alterações estruturais renais. Relativamente à **hipertensão arterial**, está claramente provado que os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona constituem a terapia de primeira linha. Por outro lado, o tratamento inicial deve incluir modificações do estilo de vida, como perda de peso, redução do consumo proteico, de sal e de álcool, bem como a prática de exercício físico.(Richard I. G. Holt 2010)(ADA 2002)(Van Buren and Toto 2013)

As **terapias de substituição renal** disponíveis para doentes com DRT com diabetes mellitus incluem a diálise peritoneal, a hemodiálise e o transplante renal. Na DM tipo 1, o transplante combinado rim-pâncreas é uma opção cada vez mais utilizada.(Ayodele, Alebiosu et al. 2004)

Apesar dos avanços significativos da última década no tratamento da nefropatia diabética, a incidência de doença renal em estágio terminal e a mortalidade associadas permanecem elevadas.(Van Buren and Toto 2013)

#### 4. Rim como **ALVO TERAPÊUTICO** da diabetes mellitus

##### 4.1 Papel dos rins na homeostasia da glicose

A pesquisa dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à DM2 tem-se intensificado com o passar dos anos. Recentemente, foi sugerido que um octeto de mecanismos seria responsável por esta doença: aumento da resistência à insulina no músculo e no fígado, falência das células beta pancreáticas, lipólise acelerada, deficiência ou resistência à ação das incretinas, hiperglucagonemia, aumento da resistência à insulina no cérebro e, por último, a reabsorção renal aumentada de glicose. De facto, é atualmente reconhecido que os transportadores renais de glicose têm um importante papel no rim diabético.(Kim and Babu 2012)

Indivíduos saudáveis têm a capacidade de manter concentrações plasmáticas de glicose num intervalo normal de 70 a 140 mg/dl devido a um sistema homeostático que balanceia a produção, reabsorção e utilização da glicose. Vários órgãos estão envolvidos nesse sistema e os rins são atualmente vistos como contribuidores *major* na homeostasia da glicose.(Rosenwasser, Sultan et al. 2013)

As funções-chave desempenhadas pelos rins são a gliconeogénese renal, a filtração de glicose a partir da circulação e a reabsorção de glicose a partir do filtrado glomerular. Aproximadamente 180 gramas de glicose são livremente filtradas diariamente num adulto saudável e a sua maioria é reabsorvida no túbulo renal proximal, sendo a quantidade excretada na urina inferior a 1%. Uma vez que o rim reabsorve 180 gramas, produz 15 a 55 gramas e metaboliza 25 a 35 gramas diárias de glicose, pode-se concluir que a reabsorção renal corresponde ao mecanismo primário pelo qual os rins influenciam a homeostasia da glicose.(Kim and Babu 2012, Bays 2013)

Para que a glicose seja transportada através da célula renal desde o lúmen até à circulação sanguínea, são necessárias proteínas transportadoras acopladas à membrana. Há duas famílias de transportadores envolvidas na reabsorção de glicose: o transporte facilitado de glicose [GLUTs] e o cotransporte ativo de glicose e sódio [SGLTs].(Marsenic 2009, Rosenwasser, Sultan et al. 2013) Os SGLTs são uma família de proteínas membranares existentes na membrana luminal do túbulo renal proximal e no epitélio intestinal. Apesar de existirem vários tipos de SGLTs, os dois mais estudados são o SGLT1 e o SGLT2, sendo ambos codificados pelo gene SLC5A.(Hardman and Dubrey 2011, Kim and Babu 2012) O SGLT1 é um transportador de baixa capacidade e alta afinidade que se localiza no intestino



## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

delgado, bem como no túbulo contornado proximal [segmento 3]. O SGLT2, por seu turno, é um transportador de alta capacidade e baixa afinidade que se encontra exclusivamente no túbulo contornado proximal [segmentos 1 e 2].

A reabsorção renal mediada pelos SGLTs é um processo ativo e independente da insulina. Por outro lado, as concentrações de glicose na célula são mantidas por transporte facilitado através de transportadores na membrana basolateral da célula. Estes são o GLUT2 nos segmentos 1 e 2 e o GLUT1 no segmento S3 do túbulo contornado proximal.(Marsenic 2009, Hardman and Dubrey 2011, Bays 2013)

As proteínas transportadoras SGLTs têm importância distinta no processo reabsortivo da glicose. O SGLT2 é responsável por reabsorver 90% da glicose filtrada pelos rins, enquanto o SGLT1 reabsorve os restantes 10%. Quando a capacidade desses transportadores [cerca de 350mg glicose/minuto] é excedida, o que ocorre com concentrações séricas de glicose de cerca de 200mg/dl em indivíduos saudáveis, a glicose começa a ser excretada na urina.(Rosenwasser, Sultan et al. 2013) Assim, quando a taxa de glicose filtrada pelos nefrónios aumenta acima de 260-350 mg/min/1.73m<sup>2</sup>, o excesso de glicose supera a capacidade reabsortiva.(Hardman and Dubrey 2011)

Vários estudos comprovaram a teoria de que o transporte renal de glicose tinha grande importância na patofisiologia da DM2. Em modelos animais com DM2, há uma expressão aumentada de mRNA SGLT1 e SGLT2 com aumento da sua atividade e expressão.(Hardman and Dubrey 2011, Kim and Babu 2012) Foi sugerido também que a reabsorção de glicose no túbulo proximal se torne mal-adaptativa na DM2. Assim, o rim, ao invés de excretar glicose para a urina de modo a corrigir a hiperglicemia, “escolhe” reter a glicose e aumentar a sua capacidade de reabsorção.(Kim and Babu 2012)

O estudo publicado por Hassan Rahmoune *et al.* em 2005 teve uma importância fulcral nesta área de investigação. Pela primeira vez, foi possível demonstrar o aumento da expressão e atividade dos transportadores renais de glicose em células humanas de indivíduos com DM2. Ao isolar células tubulares proximais de doentes com tolerância normal à glicose ou com DM2, e após estas serem expostas a um ambiente hiperglicémico, as células dos doentes diabéticos expressavam significativamente mais SGLT2 e proteínas GLUT2, resultando numa reabsorção de glicose três vezes superior à do grupo controlo.(Rahmoune, Thompson et al. 2005)

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

Pelo exposto, é possível concluir que o rim desempenha um papel fulcral no metabolismo da glicose. Sabe-se atualmente que o rim pode ser um fator contribuidor para a hiperglicemia no doente diabético e, sendo este o maior fator de risco para as complicações microvasculares na DM2, o desenvolvimento de novas armas terapêuticas contra a hiperglicemia é fundamental no tratamento da doença.(Dokken 2012) Através da inibição da reabsorção renal de glicose, é expectável que a sua excreção urinária aumente e que a hiperglicemia seja controlada, sendo improvável que a inibição seletiva do SGLT2 afete outros processos metabólicos.(Marsenic 2009)

### 4.2 Glicosúria renal familiar

A reabsorção renal de glicose pode estar alterada em doenças hereditárias ou adquiridas, sendo essencial compreender essas patologias uma vez que os seus sintomas podem informar acerca das potenciais consequências da manipulação farmacológica dos transportadores de glicose.(Marsenic 2009) As duas grandes causas de glicosúria renal que ocorrem naturalmente são a glicosúria renal familiar [GRF], que resulta de mutações do gene que codifica o SGLT2, e a malabsorção glicose-galactose [MGG], que resulta de mutações do SGLT1.(Rosenwasser, Sultan et al. 2013)

A malabsorção glicose-galactose é uma doença autossómica recessiva causada pela mutação do transportador SGLT1. Caracteriza-se por sintomas gastrointestinais [diarreia e desidratação grave] que se manifestam nos primeiros dias após o nascimento e que resultam da incapacidade de absorver glicose e galactose a partir do trato gastrointestinal. Doentes com MGG têm glicosúria muito ligeira, o que é consistente com o facto de o SGLT1 mediar apenas uma pequena parte da reabsorção renal de glicose.(Rosenwasser, Sultan et al. 2013)

A condição genética que melhor serve de modelo para a inibição do SGLT2 é a glicosúria renal familiar, cuja transmissão pode ser autossómica co-dominante. Esta doença rara é causada por mutações no gene SLC5A2.(Calado, Sznajer et al. 2008) A GRF caracteriza-se por excreção urinária de glicose aumentada, que varia desde alguns gramas até >200g/dia, na presença de concentrações plasmáticas de glicose normais e sem evidência de disfunção tubular renal.(Marsenic 2009, Kim and Babu 2012, Bays 2013)

A maioria dos doentes com GRF são assintomáticos e raramente sofrem de hipoglicemia ou hipovolemia, pelo que a glicosúria é considerada “benigna”.(Jurczak, Lee et al. 2011, Bays 2013, Rosenwasser, Sultan et al. 2013). Estes doentes não

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

mostram uma incidência aumentada de doença renal, diabetes mellitus ou infeções urinárias. Mesmo a GRF mais grave, em que a perda urinária de glicose é extrema, mostrou ter um prognóstico favorável. (Scholl-Burgi, Santer et al. 2004)

Assim, conclui-se que a glicosúria renal familiar é uma condição benigna, sendo mais um fenótipo que propriamente uma doença. Uma vez que estes doentes não apresentam efeitos adversos relevantes perante a excreção urinária de glicose persistente, é previsível que a EUG prolongada resultante da inibição do SGLT2 seja bem tolerada. (Santer and Calado 2010) Ainda assim, o número de doentes com GRF estudados até à data é pequeno e esses doentes tipicamente não têm diabetes mellitus. (Bays 2013)

### 4.3 Inibidores não-seletivos dos transportadores renais de glicose

J.R.R. Tolkien escreveu que “poucos conseguem ver onde é que a sua estrada os leva, até chegarem ao seu final”. Certamente, este é o caso da história dos inibidores dos co-transportadores sódio-glicose tipo 2. A florizina foi o primeiro inibidor do SGLT2 a ser descoberto, em 1835, tendo sido isolada a partir do caule das macieiras. Este composto teve um papel essencial na investigação da relação entre o rim e a diabetes mellitus, sendo o esteio da descoberta de alguns dos mecanismos fundamentais da hemodinâmica renal e transporte metabólico. (Ehrenkranz, Lewis et al. 2005, White 2010)

A florizina inibe específica e competitivamente o SGLT1 e o SGLT2, não afetando o transporte facilitado de glicose. As propriedades farmacológicas únicas, a administração segura em humanos e o facto de ser um constituinte da dieta humana, fez com que a florizina fosse investigada desde cedo como um possível tratamento adjuvante da DM. (Rossetti, Smith et al. 1987, Hardman and Dubrey 2011)

Apesar das promissoras propriedades *in vitro*, a florizina não correspondeu ao perfil que se espera de um novo agente terapêutico, principalmente por ter baixa biodisponibilidade oral. A florizina é também potencialmente tóxica e não-seletiva, inibindo tanto o SGLT1 como o SGLT2, o que resulta em diversos efeitos adversos gastrointestinais, como diarreia grave. Porém, este fármaco iniciou a pesquisa de várias moléculas candidatas capazes de inibir especificamente o SGLT2. (Rosenwasser, Sultan et al. 2013)

Um inibidor SGLT2 ideal deve ter alta potência e seletividade para SGLT2, perfil farmacocinético benéfico e disponibilidade para uso em combinação com outros

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

antidiabéticos. Face às desvantagens da florizina, outros inibidores do SGLT2 foram desenvolvidos. Um dos primeiros foi o T-1095A, um derivado da florizina mais estável, mas não seletivo para SGLT2, cuja pesquisa foi descontinuada após os estudos de fase II. A esse fracasso, seguiu-se a sergliflozina e outros inibidores, mais seletivos para SGLT2, cuja metade glicosídica foi unida por uma O-ligação ao anel fenólico distal. Posteriormente, desenvolveram-se os inibidores do SGLT2 com C-ligação, que são mais estáveis metabolicamente. Estes incluem a dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina, ipragliflozina, BI 44847 e LX4211. Entre todos os compostos sintetizados inibidores do SGLT2, alguns continuam a ser estudados em ensaios clínicos, enquanto a maioria foi descontinuada em algum ponto do seu programa de desenvolvimento clínico por diversas razões. (Marsenic 2009, Kim and Babu 2012)

### 4.4 Inibidores seletivos do SGLT2

#### 4.4.1 Características gerais dos inibidores do SGLT2

Os inibidores do SGLT2 apresentam várias vantagens valiosas. A ação do transportador SGLT2 é independente da insulina e, assim, prevê-se que haja apenas uma perda limitada de potência dos inibidores do SGLT2 quando a função das células beta inevitavelmente se deteriora com o tempo. Por outro lado, a inibição do SGLT2 não interfere com a produção endógena normal de glicose em resposta à hipoglicemia, nem estimula a libertação de insulina, pelo que o modo de ação desse fármaco não deve aumentar o risco de episódios hipoglicémicos. Estes fármacos reduzem o nível da HbA1c em 0.5 a 1.5% e têm um bom perfil de tolerância. Finalmente, espera-se que possam ser administrados em combinação com qualquer agente redutor de glicose, face à ausência de vias comuns de ação. (Kim and Babu 2012, Nauck 2014)

Apesar de todos estes benefícios, anteciparam-se várias questões de segurança quanto aos inibidores do SGLT2. Ao induzirem uma modesta diurese osmótica, por exemplo, podem aumentar o risco de hipotensão e hipovolemia. A capacidade destes fármacos aumentarem a excreção urinária de glicose depende da presença de uma taxa de filtração glomerular normal, pelo que se espera que a sua eficácia glicémica seja baixa em doentes com doença renal crónica e taxa de filtração glomerular reduzida. A presença contínua de quantidades aumentadas de glicose na urina teoricamente aumenta o risco de infeções do trato urinário e infeções micóticas do trato genital. Para além disso, esta classe de fármacos tem a potencialidade hipotética de alterar a absorção e a excreção de cálcio e fosfato e, assim, afetar o metabolismo ósseo. (Hedrington 2015, Hinnen 2015)

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

Apesar da similaridade estrutural entre os vários inibidores do SGLT2, eles diferem nos seus perfis de seletividade para o SGLT2 face ao SGLT1: a empagliflozina tem o maior grau de seletividade, seguida pela dapagliflozina e pela canagliflozina. Os inibidores com menor seletividade para SGLT2 podem incorrer em questões de segurança clínica devido à inibição do SGLT1, como diarreia por malabsorção glicose-galactose. Porém, informações recentes indicam que a inibição transitória do SGLT1 pelos inibidores do SGLT2 pode ter efeito benéfico, como a redução da glicemia pós-prandial.(Nauck 2014)

### 4.4.2 Aprovação dos inibidores do SGLT2

À data da redação deste texto, a dapagliflozina, a canagliflozina e a empagliflozina estão aprovadas para uso na União Europeia e nos Estados Unidos da América. A dapagliflozina [Forxiga®] foi aprovada pela EMA [2012] e pela FDA [2014]; a canagliflozina [Invokana®] foi aprovada em 2013 pela EMA e FDA. Também a empagliflozina [Jardiance®] recebeu recentemente aprovação da EMA [2014] e FDA [2014].(FDA-Forxiga 2013, Rosenwasser, Sultan et al. 2013, FDA-Jardiance 2014, INFARMED 2014) Há também a considerar vários fármacos de combinação em dose fixa que utilizam inibidores do SGLT2 com outra classe de antidiabéticos orais, sendo a mais relevante a combinação da dapagliflozina com a metformina [Xigduo XR®], recentemente aprovada na União Europeia e nos Estados Unidos da América.(EMA-Xigduo 2013)

Os inibidores do SGLT2 atualmente prescritos estão indicados em monoterapia para doentes com DM2 e controlo glicémico inadequado com dieta e exercício ou que não podem tomar metformina. Podem também ser administrados como terapia combinada com outros agentes hipoglicemiantes, incluindo insulina. A dapagliflozina é usada em monoterapia ou em combinação, sendo contraindicado o seu uso quando a TFG estimada é inferior a 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Quanto à canagliflozina e empagliflozina, não são recomendadas quando a TFG estimada é inferior a 45mL/min/1.73m<sup>2</sup>.(EMA-Forxiga 2012, FDA-Invokana 2013, FDA-Jardiance 2014, FDA 2014)

### 4.4.3 Eficácia clínica

A hiperglicemia constitui um fator de risco *major* para o desenvolvimento de complicações microvasculares na DM2. Ainda assim, o seu controlo é atualmente deficitário e são necessárias mais opções de tratamento. Neste contexto, os inibidores do SGLT2 surgem como uma opção válida e inovadora, com eficácia clínica

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

comprovada, não só na redução dos níveis de HbA1c mas também na redução do peso corporal e da pressão arterial.(Dokken 2012, Nauck 2014)

Várias meta-análises demonstraram uma melhoria significativa do controlo glicémico em doentes com DM2 tratados com inibidores do SGLT2. A dapagliflozina 10mg providenciou melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes no controlo glicémico quando comparada com placebo. Esse fármaco demonstrou não ter eficácia inferior à da metformina de libertação prolongada. A canagliflozina 100 mg e 300mg, por seu turno, resultou numa alteração média geral na HbA1c relativamente a placebo de -0,7% e -0,8%, respetivamente. Por último, a empagliflozina 10mg e 25mg resultou em melhorias estatisticamente significativas e clinicamente relevantes na HbA1c. Observaram-se reduções maiores na HbA1c em doentes com maiores níveis basais deste parâmetro, para cada um destes três inibidores do SGLT2.(EMA-Forxiga 2012, Kim and Babu 2012)(EMA-Invokana 2013)

Além do principal propósito do uso destes fármacos, os seus efeitos benéficos extra-glicémicos compreendem também a redução do peso corporal e da pressão arterial, o que pode constituir uma importante mais-valia. Observaram-se reduções médias de peso corporal de aproximadamente 2 a 3 kg, principalmente em estudos de fase III com dapagliflozina. A redução do peso corporal atribuiu-se principalmente a uma redução na massa gorda corporal. Para a canagliflozina, a redução do peso corporal foi consistente nos estudos de fase III controlados, mas foi menor quando associada a sulfonilureia. Finalmente, para a monoterapia com empagliflozina, as alterações no peso corporal após 24 semanas foram de -1.9kg e -2.1kg para os grupos de 10 e 25mg, respetivamente, comparativamente com 0.5kg para o grupo com sitagliptina.

Em meta-análises de seis estudos, demonstrou-se também que os inibidores do SGLT2 reduziram a pressão arterial sistólica comparativamente a outros agentes anti-diabéticos [diferença média de -4.5mmHg]. Uma redução na PA sistólica foi observada consistentemente nos estudos com dapagliflozina, havendo um ensaio que sugeriu que esse fármaco possa ter capacidade semelhante a um diurético para reduzir a pressão arterial. Numa análise recente de seis ensaios de fase III com canagliflozina, a redução modesta da PA sistólica foi sistematicamente observada. Quanto à empagliflozina, uma análise de quatro ensaios de fase III durante 24 semanas também reportou reduções na PA sistólica.

#### 4.4.4 Segurança clínica

O perfil de segurança dos inibidores do SGLT2 parece corresponder às melhores expectativas. Uma vez que estes fármacos têm como alvo um transportador altamente específico expresso quase exclusivamente nos túbulos renais, o potencial de reações cruzadas é baixo. Os efeitos adversos mais comumente associados aos inibidores do SGLT2 são a incidência aumentada de infeções do trato urinário inferior e genital e de hipoglicemias [quando combinados com insulina ou sulfonilureias]. Outras questões de segurança clínica relacionam-se com a incidência aumentada de cancro da bexiga e da mama, bem como a segurança a nível renal, ósseo e cardiovascular. (Hardman and Dubrey 2011, Nauck 2014)

Um dos aspetos preocupantes da inibição do SGLT2 é a glicosúria, que pode predispor os doentes a infeções genito-urinárias. Numa meta-análise de estudos que compararam a canagliflozina e a dapagliflozina com outros anti-diabéticos, as infeções do trato urinário e genital foram significativamente mais comuns com inibidores do SGLT2. Relativamente à dapagliflozina, as infeções genito-urinárias afetaram 5.7% na dose 5mg e 4.3% na dose 10mg, comparativamente com 3.7% do grupo placebo. As infeções do trato genito-urinário foram mais comuns em mulheres, que relatavam um episódio único com intensidade leve. (Hardman 2011, Geerlings 2014, Geerlings, Stolk et al. 2000).

A incidência de hipoglicemias durante o tratamento com inibidores do SGLT2 foi geralmente baixa, exceto quando a terapia associada era composta por sulfonilureias ou insulina. Uma meta-análise dos ensaios da dapagliflozina e canagliflozina concluiu que o risco hipoglicémico era similar àquele de outros agentes e que os eventos hipoglicémicos que ocorriam eram principalmente *minor*. A informação de prescrição da canagliflozina e da dapagliflozina recomenda o uso de uma dose menor de insulina ou de secretagogo de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia. (EMA-Forxiga 2012, EMA-Invokana 2013, EMA-Jardiance 2014)

Uma análise conjunta de informação sobre a dapagliflozina revelou que a taxa de incidência das neoplasias era similar para a dapagliflozina e placebo. Porém, os eventos adversos “cancro da mama” e “cancro da bexiga” foram mais frequentes com dapagliflozina do que com placebo, embora sem significância estatística. As incidências dessas neoplasias foram baixas nos estudos com canagliflozina e ocorreram numa taxa similar em todos os grupos de tratamento. Não há informação sobre as taxas de doenças malignas nos ensaios utilizando empagliflozina. Porém,

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

estes sinais de segurança levantaram preocupações e são requeridas mais informações para excluir a possibilidade de um elevado risco de certos tipos de cancro com o tratamento com inibidores do SGLT2. (Kim and Babu 2012, FDA-Forxiga 2013, Lin and Tseng 2014, Reilly, Graziano et al. 2014)

A segurança renal, óssea e cardiovascular dos inibidores do SGLT2 também foi analisada. Uma análise conjunta de ensaios clínicos da dapagliflozina e canagliflozina reportou um risco levemente aumentado de hipotensão. A dapagliflozina não deve ser administrada a doentes medicados com diuréticos de ansa, que tenham depleção de volume ou com insuficiência renal moderada a severa. (Bays 2013, FDA-Forxiga 2013, FDA-Invokana 2013, Scheen 2015) Os eventos de tromboembolismo venoso também foram monitorizados em ensaios, mas essa associação não foi comprovada. (Kim and Babu 2012) Não houve evidência clara de que a dapagliflozina induzisse desmineralização ou fraturas ósseas em doentes com diabetes e função renal normal; contudo, as fraturas foram mais comuns em doentes com insuficiência renal moderada. A canagliflozina e a empagliflozina também não registaram alterações significativas na densidade mineral óssea. (Nauck 2014) Os inibidores do SGLT2 têm efeitos favoráveis a nível dos fatores de risco cardiovasculares, pois reduzem o peso corporal, a pressão arterial e os níveis séricos de ácido úrico. Porém, alterações nos perfis lipídicos causaram alguma preocupação, e a informação sobre os resultados cardiovasculares como AVC e EAM é atualmente limitada e há vários estudos de longo prazo a decorrer. (Basile 2013, Inzucchi 2015)

### 4.5 Presente e futuro dos inibidores do SGLT2

À medida que o conhecimento da fisiopatologia da DM2 evolui, novos conceitos e modalidades de tratamento emergem. O tratamento ótimo da DM2 requer uma abordagem multifacetada que tenha como alvo múltiplos aspetos da homeostasia da glicose. (DeFronzo 2009) Os inibidores do SGLT2 têm uma ação independente da insulina, promovem a perda de peso, reduzem a pressão arterial, têm baixa incidência de hipoglicemias, complementam a ação de outros agentes antidiabéticos e podem ser usados independentemente da duração da doença. Na era atual da obesidade, uma medicação oral que promova a perda de peso é bem-vinda aos armamentário da DM. Porém, devido aos potenciais efeitos laterais, a seleção cuidada dos doentes é importante, nomeadamente em doentes idosos, com função renal alterada e aqueles mais vulneráveis à depleção de volume e com elevado risco de cancro. (EMA-Forxiga 2012, Kim and Babu 2012, EMA-Xigduo 2013, Whalen 2015)



## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

O efeito dos inibidores do SGLT2 na preservação da função das células beta e na melhoria da sensibilidade à insulina foi reportado. Há também evidência preliminar que sugere que os inibidores do SGLT2 com menor seletividade para SGLT2 atingem níveis intra-intestinais que podem ser suficientemente altos para inibir transitoriamente o SGLT1 intestinal e reduzir a absorção intestinal de glicose. Tais fatores podem fazer dos inibidores do SGLT2 uma escolha atrativa para doentes com DM2 que não responderam à metformina ou com hiperglicemia pós-prandial.(Nauck 2014)

Os inibidores do SGLT2 foram testados em doentes com DM1, principalmente pela capacidade de diminuir a pressão intra-glomerular por interferência no feed-back tubulo-glomerular. Este efeito pode explicar a redução da albuminúria que ocorre com a inibição do SGLT2. Apesar dessas evidências, o uso desta classe de fármacos não está aprovado em doentes diabéticos tipo 1.(FDA-Forxiga 2013, FDA-Invokana 2013) Por outro lado, um estudo averiguou se a inibição do SGLT2 conferia renoproteção na nefropatia diabética e concluiu que essa inibição resulta em redução dos marcadores inflamatórios e fibróticos induzidos pela excessiva reabsorção de glicose no túbulo proximal.(Panchapakesan, Pegg et al. 2013)

Finalmente, é interessante notar que os inibidores atuais do SGLT2 inibem apenas 30 a 50% da carga filtrada de glicose, independentemente do aumento da dose do fármaco.(Liu, Lee et al. 2012) Esse achado explica-se pelo simples facto de os fármacos serem específicos para o SGLT2. Assim, a inibição completa força o transportador SGLT1 a atingir a sua capacidade máxima. Para contornar este problema, os agentes terapêuticos futuros devem inibir parcialmente o SGLT1 e produzir uma excreção urinária de glicose maior do que aqueles que são altamente específicos para o SGLT2. Um agente que iniba apenas parcialmente o SGLT1 não produzirá os efeitos laterais gastrointestinais que frequentemente limitam a inibição desse transportador.(Abdul-Ghani, DeFronzo et al. 2013)

## 5. Conclusão

O posicionamento eminentemente variável na relação dos rins com a DM ao longo da história é a prova de que também a Medicina e o conhecimento mudam de dia para dia. Para compreender o presente e prever o futuro, deve-se ter conhecimento do passado e saber como se chegou até aqui. Esta dissertação pretendeu descrever uma viagem no tempo da diabetes mellitus e das grandes mudanças concetuais que ocorreram desde 1550 AC, quando, pela primeira vez, a poliúria foi descrita no papiro de Ebers. Em suma, após 3500 anos de evolução, a

## Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

nefropatia diabética e os inibidores do SGLT2 são hoje uma realidade incontornável na DM, demonstrando que os rins desempenharam e continuarão a desempenhar um papel-chave nesta doença.

Compreender a história e a evolução das doenças reveste-se de enorme importância, mesmo nos dias que correm, em que o pensamento está quase sempre virado para o futuro. A história da diabetes mellitus é uma lição fascinante sobre como a nossa perceção pode mudar ao longo do tempo. Embora a história moderna da doença apenas se tenha iniciado em 1674, todos os ensinamentos anteriores são valiosos para a sua compreensão. É espantoso verificar o dinamismo da evolução do conhecimento em apenas cem anos, uma vez que foi somente em 1922 que a natureza endócrina da DM foi absolutamente comprovada.

Um aspeto particularmente curioso da história da DM é o diferente papel desempenhado pelo rim num mesmo século, sendo o século XIX o melhor exemplo. De notar, que durante o século XIX o rim ainda era apontado como fator etiológico e usado como principal meio de monitorização; também nesse século, foi descrita a hipertrofia renal característica da doença [1839] e descoberta a florizina [1835], a grande precursora dos modernos inibidores do SGLT2.

Tendo em conta a enorme prevalência da nefropatia diabética, é essencial versar sobre esta complicação microvascular, que constitui, a par da hipertensão arterial, a grande causa de doença renal terminal atualmente. Face à evolução no diagnóstico e tratamento desta patologia, nomeadamente com o aparecimento dos fármacos que atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, a nefropatia diabética é hoje diagnosticada precocemente e tratada efetivamente, prevendo-se que a sua abordagem no futuro seja cada vez mais eficaz.

Nos últimos anos, os rins revelaram-se um inovador alvo terapêutico na diabetes mellitus e são uma grande esperança no seu tratamento. A aprovação de três inibidores do SGLT2 e o seu uso crescente na prática clínica poderão demonstrar o seu real valor no armamentário contra a DM, nomeadamente por serem eficazes não só no controlo glicémico mas também por reduzirem a pressão arterial e o peso corporal. Apesar de estar muito por definir acerca destes fármacos, a perspetiva da sua utilização no combate à epidemia da diabetes mellitus é uma estratégia racional e por isso deve continuar a merecer atenção por parte da comunidade científica.

## 6. Referências bibliográficas

1. Abdul-Ghani, M. A., et al. (2013). "Novel hypothesis to explain why SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of filtered glucose load in humans." Diabetes **62**(10): 3324-3328.
2. ADA (2002). "Diabetic Nephropathy." Diabetes Care **25**(suppl 1): s85-s89.
3. Ayodele, O. E., et al. (2004). "Diabetic nephropathy--a review of the natural history, burden, risk factors and treatment." J Natl Med Assoc **96**(11): 1445-1454.
4. BAKRIS, G. L. (2008). Managing Diabetic Nephropathy in the Hypertensive Patient.
5. Basile, J. N. (2013). "The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM)." J Diabetes Complications **27**(3): 280-286.
6. Baum, J. D. (1981). "Home monitoring of diabetic control." Arch Dis Child **56**(12): 897-899.
7. Bays, H. (2013). "Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus." Diabetes Ther **4**(2): 195-220.
8. Calado, J., et al. (2008). "Twenty-one additional cases of familial renal glucosuria: absence of genetic heterogeneity, high prevalence of private mutations and further evidence of volume depletion." Nephrol Dial Transplant **23**(12): 3874-3879.
9. Clarke, S. F. and J. R. Foster (2012). "A history of blood glucose meters and their role in self-monitoring of diabetes mellitus." Br J Biomed Sci **69**(2): 83-93.
10. Crossland, N. J. (1997). "Self monitoring of glucose by people with diabetes. Urine testing provides only historical information." Bmj **315**(7101): 184.
11. Das, A. K. and S. Shah (2011). "History of diabetes: from ants to analogs." J Assoc Physicians India **59** Suppl: 6-7.
12. DeFronzo, R. A. (2009). "Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus." Diabetes **58**(4): 773-795.
13. DGS (2013). Prevenção e Avaliação da Nefropatia Diabética - Orientação da Direcção Geral da Saúde.
14. Dokken, B. (2012). "The Kidney as a Treatment Target for Type 2 Diabetes." Diabetes Spectrum **25**(1): 29-36.
15. Ehrenkranz, J. R. L., et al. (2005). "Phlorizin: a review." Diabetes/Metabolism Research and Reviews **21**(1): 31-38.
16. Eknoyan, G. and J. Nagy (2005). "A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease." Adv Chronic Kidney Dis **12**(2): 223-229.
17. EMA-Forxiga (2012). EPAR summary for the public - Forxiga (Dapagliflozin), European Medicines Agency.
18. EMA-Invokana (2013). EPAR summary for the public - Invokana (Canagliflozin).

Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

19. EMA-Jardiance (2014). "EPAR summary for the public - Jardiance (Empagliflozin)."
20. EMA-Xigduo (2013). "EPAR summary for the public - Xigduo (Dapagliflozin/Metformin)."
21. Farmer, L. (1952). "Notes on the history of diabetes mellitus; views concerning its nature and etiology up to the discovery of the role of the pancreas." Bull N Y Acad Med **28**(6): 408-416.
22. FDA-Farxiga (2013). "Farxiga (Dapagliflozin)."
23. FDA-Invokana (2013). "Invokana (Canagliflozin)."
24. FDA-Jardiance (2014). "Jardiance (Empagliflozin)."
25. FDA-XigduoXR (2014). "Xigduo XR (Dapagliflozin/Metformin)."
26. FDA, H. O. P. I.-. (2014). "Farxiga (Dapagliflozin)."
27. FDA, M. G.-. (2013). "Invokana (Canagliflozin)."
28. Foggensteiner, L., et al. (2001). "Management of diabetic nephropathy." J R Soc Med **94**(5): 210-217.
29. Gallichan, M. (1997). "Self monitoring of glucose by people with diabetes: evidence based practice." Bmj **314**(7085): 964-967.
30. Gardete Correia, L., et al. (2013). Diabetes: Factos e Números 2013. S. P. d. Diabetologia, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes - Portugal.
31. Geerlings, S. E., et al. (2000). "Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes." Diabetes Care **23**(12): 1737-1741.
32. Geerlings, Suzanne et al. (2014). "Genital and urinary tract infections in diabetes: Impact of pharmacologically-induced glucosuria." Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 103 , Issue 3 , 373 - 381
33. GOLDSTEIN, B. J. a. M.-W., Dirk (2008). Diabetes Tipo 2 Princípios e Prática (Fascículo 2).
34. Gosmanov, A.R. and Kitabchi, A.E. (2012 Jul 21). "Diabetic Ketoacidosis" In De Groot LJ et al. editors. South Dartmouth (MA)
35. Hamid ALI, M. A., Tanzeel AHMAD, Naghma CHAND (2006). "Diabetes Mellitus from Antiquity to Present Scenario and Contribution of Greco-Arab Physicians." JISHIM - Journal of the International Society for the History of Islamic Medicine **5**: 46-50.
36. Hardman, T. C. and S. W. Dubrey (2011). "Development and potential role of type-2 sodium-glucose transporter inhibitors for management of type 2 diabetes." Diabetes Ther **2**(3): 133-145.
37. Hedrington, M. S. and S. N. Davis (2015). "The role of empagliflozin in the management of type 2 diabetes by patient profile." Ther Clin Risk Manag **11**: 739-749.
38. Hinnen, D. (2015). "Short commentary on empagliflozin and its potential clinical impact." Ther Adv Endocrinol Metab **6**(2): 68-81.

Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

39. Holt, R. I. G., et al. (2010). Textbook of Diabetes 4th Edition, WILEY-BLACKWELL.
40. HOLT, T. a. K., Sudhesh (2010). ABC da Diabetes. E. R. a. H. D. Médico: 47-57.
41. INFARMED, R. d. A.-. (2014). "Dapagliflozina."
42. Johnson, G. (1884). "Clinical Lecture on the Various Modes of Testing for Sugar in the Urine." Br Med J **1**(1201): 1-4.
43. Jurczak, M. J., et al. (2011). "SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function." Diabetes **60**(3): 890-898.
44. KDOQI (2007). "KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease." Am J Kidney Dis **49**(2 Suppl 2): S12-154.
45. Kim, Y. and A. R. Babu (2012). "Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes." Diabetes Metab Syndr Obes **5**: 313-327.
46. Lakhtakia, R. (2013). "The history of diabetes mellitus." Sultan Qaboos Univ Med J **13**(3): 368-370.
47. Lin, H. W. and C. H. Tseng (2014). "A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer." Int J Endocrinol **2014**: 719578.
48. Liu, J. J., et al. (2012). "Why Do SGLT2 inhibitors inhibit only 30-50% of renal glucose reabsorption in humans?" Diabetes **61**(9): 2199-2204.
49. Marsenic, O. (2009). "Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes." Am J Kidney Dis **53**(5): 875-883.
50. Miller, P. F., et al. (1983). "Blood testing compared with urine testing in the long term control of diabetes." Arch Dis Child **58**(4): 294-297.
51. Misra, S. and N. S. Oliver (2015). "Utility of ketone measurement in the prevention, diagnosis and management of diabetic ketoacidosis." Diabet Med **32**(1): 14-23.
52. Nauck, M. A. (2014). "Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes." Drug Des Devel Ther **8**: 1335-1380.
53. NCKD (2014). National Chronic Kidney Disease Fact Sheet, 2014.
54. Panchapakesan, U., et al. (2013). "Effects of SGLT2 inhibition in human kidney proximal tubular cells--renoprotection in diabetic nephropathy?" PLoS One **8**(2): e54442.
55. Perez Lopez, G., et al. (2010). "[Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus]." Nefrologia **30**(6): 618-625.
56. Polonsky, K. S. (2012). "The Past 200 Years in Diabetes." New England Journal of Medicine **367**(14): 1332-1340.
57. Rahmoune, H., et al. (2005). "Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes." Diabetes **54**(12): 3427-3434.

Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

58. Reilly, T. P., et al. (2014). "Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus." Diabetes Ther **5**(1): 73-96.
59. Richard I. G. Holt, C. C., Allan Flyvbjerg, Barry J. Goldstein (2010). Textbook of Diabetes.
60. Rosenwasser, R. F., et al. (2013). "SGLT-2 inhibitors and their potential in the treatment of diabetes." Diabetes Metab Syndr Obes **6**: 453-467.
61. Rossetti, L., et al. (1987). "Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats." J Clin Invest **79**(5): 1510-1515.
62. Sanders, L. J. (2002). "From Thebes to Toronto and the 21st Century: An Incredible Journey." Diabetes Spectrum **15**(1): 56-60.
63. Santer, R. and J. Calado (2010). "Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target." Clin J Am Soc Nephrol **5**(1): 133-141.
64. Scheen, A. J. (2015). "Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease." Clin Pharmacokinet.
65. Scholl-Burgi, S., et al. (2004). "Long-term outcome of renal glucosuria type 0: the original patient and his natural history." Nephrol Dial Transplant **19**(9): 2394-2396.
66. Strippoli, G. F., et al. (2003). "Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy." J Nephrol **16**(4): 487-499.
67. Van Buren, P. N. and R. Toto (2013). "Current update in the management of diabetic nephropathy." Curr Diabetes Rev **9**(1): 62-77.
68. von Engelhardt, D. (1989). Diabetes. Its Medical and Cultural History, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
69. Whalen, K., S. Miller and E. S. Onge (2015). "The Role of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes." Clin Ther.
70. White, J. R. (2010). "Apple Trees to Sodium Glucose Co-Transporter Inhibitors: A Review of SGLT2 Inhibition." Clinical Diabetes **28**(1): 5-10.

Enquadramento histórico do rim como causa, meio de monitorização, consequência e alvo terapêutico na diabetes mellitus

## 7. Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Jorge Dores, o mais sincero agradecimento pelo entusiasmo que demonstrou desde o primeiro contacto e pela disponibilidade e simpatia com que sempre solucionou as minhas dúvidas.

Aos meus, aos de sempre, obrigado pela vossa compreensão e apoio.